

# Modélisation de l'hétérogénéité tumorale et thérapies ciblées

21 et 22 octobre 2019 – Nancy  
Institut Élie Cartan de Lorraine

## RÉSUMÉS

---

**Sébastien Benzekry** (Inria Bordeaux)

*Data-driven mechanistic modeling of metastasis: cancer at the organism scale*

In the majority of solid cancers, secondary tumors (metastases) and associated complications are the main cause of death. Determining the burden of invisible metastases at diagnosis and predicting how they would respond to treatments would allow individualized therapeutic management. I will present research efforts towards the establishment of predictive computational models of metastatic development, with comparison of the model to both experimental and clinical data in breast and lung cancers. The general framework is based on a physiologically-structured partial differential equation for the time dynamics of a population of metastases. Results will be presented about different models allowing to test different biological hypotheses about dissemination and growth against the data. Integration of the model into a mixed-effects framework for individualized predictions of the model's parameters from data only available at diagnosis will also be discussed, for prediction of metastatic relapse in breast cancer. Comparisons with performances of classical statistical models and machine learning algorithms will be presented. Together, the results represent a step towards the integration of mathematical modeling as a predictive tool for personalized medicine in oncology.

---

**Aurélien Canet** (Inria Lyon)

*Vers une explication biologique et mathématique de la radiosensibilité individuelle et de la réponse aux dommages à l'ADN*

---

**Manon Carré** (Aix-Marseille Université)

*Schéma métronomique : nouvelle stratégie de prise en charge de l'hétérogénéité intratumorale pour contrôler la résistance au traitement*

De nos jours encore, la résistance des cancers aux traitements n'est prise en compte que lorsqu'elle se produit, et reste un véritable défi pour les patients et les oncologues. L'hétérogénéité intratumorale – i.e. la diversité des clones cellulaires au sein d'une même masse tumorale – existe dès le diagnostic et se révèle être un mécanisme central dans la résistance thérapeutique. Décortiquer les relations entre cellules cancéreuses résistantes et sensibles, et caractériser l'impact de l'hétérogénéité intratumorale sur la réponse au

traitement, est devenu essentiel pour améliorer notre compréhension de la biologie des tumeurs et proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques efficaces.

Nous avons développé des systèmes de co-cultures 2D et 3D permettant de suivre l'évolution des cellules d'adénocarcinome pulmonaire sensibles et résistantes à divers agents de chimiothérapie sur le long terme. Grâce à la détection quotidienne de fluorochromes de chaque sous-population, nous avons montré qu'en l'absence de traitement une partie des cellules forment une population dominante et exercent un effet répresseur sur la croissance des cellules co-cultivées. L'utilisation des systèmes Transwell® et de surnageants conditionnés a révélé que cet effet inhibiteur ne requérait pas de contact direct cellule-cellule. Par ailleurs, l'implication des vésicules extracellulaires a été exclue dans la communication entre clones tumoraux. Grâce aux technologies YSI et SeaHorse, nous avons montré que les cellules résistantes se caractérisent par une utilisation majoritaire de la phosphorylation oxydative, alors que les cellules sensibles privilégient la voie métabolique glycolytique. La mesure de l'impédance en temps réel et les tests de cytotoxicité ont révélé l'effet protecteur de l'inhibiteur de lactate déshydrogénase A (FX11) sur la prolifération des cellules résistantes. L'extinction de l'enzyme par ARN interférence a confirmé l'implication du lactate comme élément de communication entre ces populations cancéreuses pulmonaires.

De plus, dans nos modèles de co-cultures nous avons montré qu'un traitement réduisant drastiquement le nombre de cellules sensibles (dose cytotoxique, une fois par semaine) conduit irrémédiablement à la sélection de clones tumoraux résistants. A l'inverse, le schéma de traitement métronomique – i.e. administration fréquente et prolongée de faibles doses de médicaments – réduit l'expansion des cellules sensibles tout en prévenant de l'émergence des sous-populations résistantes. Ainsi, la chimiothérapie métronomique pourrait être une solution de choix pour moduler finement l'hétérogénéité intratumorale et contrôler la résistance au traitement sur le long terme.

---

**Cécile Carrère** (Université Pierre et Marie Curie)

*Modélisation mathématique de protocoles de traitements métronomiques pour contrôler l'hétérogénéité intratumorale et la résistance au traitement de cellules cancéreuses*

---

**Alexandre Harlé** (Institut de Cancérologie de Lorraine)

*Liquid biopsy and cfDNA for the management of patients with cancer*

Genetic alterations in tumors, as predictor of response to targeted-therapies or as prognostic markers, are clinically relevant to determine adequate therapeutic management. Tumor biopsy is currently the gold-standard for somatic alterations assessment but this approach is invasive and does not consider tumor heterogeneity. In various body fluids, like plasma, somatic mutations have been identified. Circulating tumor DNA (ctDNA) holds promises in tumor burden monitoring or malignancies early detection. Since allele frequencies of circulating somatic mutations are low, highly sensitive novel assays have been developed to allow the investigation of the tumor genome, leading to the emergence of the "liquid biopsy" concept.

**Ulysse Herbach** (Inria Nancy)

*Dynamique de l'ADN circulant pour la détection de résistance à des thérapies ciblées : une approche phylogénétique*

Les thérapies ciblées représentent un réel progrès dans le traitement des patients atteints de cancer. La plupart de ces thérapies sont des inhibiteurs de kinase et nécessitent une analyse précise des mutations de l'ADN tumoral pour s'assurer de l'absence d'une résistance primaire. Bien que les tumeurs soient souvent génétiquement hétérogènes avec la présence de nombreux sous-clones, ces derniers libèrent de l'ADN "circulant" que l'on peut échantillonner à partir de simples prises de sang : avec l'amélioration de la sensibilité des mesures, ces biopsies liquides apparaissent de plus en plus comme un miroir de l'hétérogénéité tumorale. Dans ce contexte, nous décrivons une approche statistique prometteuse pour analyser des données longitudinales d'ADN circulant, avec pour objectif une compréhension plus profonde du mécanisme d'apparition de résistance chez tel ou tel patient. Tout en s'intéressant au problème désormais classique de la reconstruction de l'arbre phylogénétique associé, l'approche présente la particularité de décrire la production d'ADN circulant à partir de la dynamique temporelle des cellules, afin d'exploiter au mieux la structure longitudinale des données.

---

**Pierre Laurent-Puig** (Hôpital européen Georges-Pompidou)

*Hétérogénéité du cancer colorectal*

---

**Erwan Pencreac'h** (CHRU de Strasbourg)

*La biopsie liquide dans le cancer du pancréas : intérêt des microARN circulants comme marqueurs diagnostiques/pronostiques et cibles thérapeutiques*

Le cancer du pancréas reste une maladie au pronostic sombre : la survie à 5 ans ne dépasse pas 5% tous stades confondus et moins de 20% des patients peuvent bénéficier de la chirurgie en raison du stade avancé de la maladie au diagnostic. Par ailleurs, son incidence a progressé de façon spectaculaire au cours des 20 dernières années et parallèlement, les progrès diagnostiques ou thérapeutiques ont été très limités. Le diagnostic précoce, l'identification de marqueurs pronostiques ou la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques, sont les défis les plus importants à relever pour éviter que le cancer du pancréas ne devienne une des principales causes de mortalité par cancer d'ici 10 ans. Parmi les pistes étudiées, l'utilisation des acides nucléiques circulants (ADN, ARNs, microARNs ...) comme biomarqueurs offre des perspectives très intéressantes, par des approches non invasives dites de « biopsie liquide ». De nombreuses études ont déjà évalué l'ADN tumoral plasmatique, et en particulier la détection de mutations du gène KRAS présentes dans plus de 90% des tumeurs, à l'aide de techniques ultra-sensibles comme la PCR Digitale. Les résultats obtenus sont globalement décevants et montrent que les mutations peuvent être identifiées chez moins de 50% des patients, l'ADN tumoral circulant étant détecté en quantité très limitée dans le plasma, même à des stades avancés de la maladie. Cependant, d'autres acides nucléiques et en particulier les microARNs, libres ou exosomaux, peuvent être quantifiés dans les liquides biologiques et offrent de

nouvelles perspectives d'application de la biopsie liquide dans les cancers du pancréas. Leur utilisation comme biomarqueurs est en cours d'évaluation dans une étude clinique prospective ouverte au sein du Cancéropôle Est.

---

**Shensi Shen** (Institut Gustave Roussy)

*Melanoma drug-tolerant persister cell and its immuno-microenvironment: the honeymoon or the ignorance?*

The most important factor that limits the success of targeted therapy is the emergence of drug resistance. However, characterizing and targeting each emergent mutant resistant clones appears as a “therapeutically lost cause” because of the wide spectrum of genetic diversity resulting from the high potentiality of tumour cells to modulate their genetic landscape. On the other hand, the milestone discovery of drug-tolerant cancer persister cells (Cell, 2010, 141:69) suggested that the initial processes leading to drug resistance originate in this surviving persistent cell population independently of any genetic mutational event (Science, 2013, 339:543). In addition, recent advances on check point immunotherapy (CPI) have opened another treatment option for melanoma patients, in which 20% of patients benefit a durable response. Several on-going clinical trials by combining targeted therapy against BRAF mutation and CPI to boosting immune system have shown some promising results albeit some levels of tolerable toxicities. The rationale for combining the two treatments was supported by preclinical studies showing that BRAF and MEK inhibition have immune-modulating effects, namely increasing tumor T cell infiltration and increasing tumor-antigen and PD-L1 expression, all factors associated with favorable outcome upon CPI. However, these preclinical observations raise intriguing questions regarding the potential impact of melanoma persistent cell on the immune system and on how these cells can survive tumor immune-surveillance during a long period of months to years. I will present some very exciting and preliminary observations in this context to better understand the communications between minimal drug-tolerant persister cells and their immune microenvironment. The underlying mechanisms of the interaction between melanoma persister cells and immune microenvironment will pave the way to discovering novel therapeutics for combating drug resistance.

---